

(54) EXTERNAL PLASTER

- (11) 57-81409 (A) (43) 21.5.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 55-157035 (22) 10.11.1980
 (71) TOUKOU YAKUHI KOGYO K.K.(1) (72) TSUGIO OKUDAIRA(3)
 (51) Int. Cl. A61K9/70

PURPOSE: An external plaster, containing an acidic anti-inflammatory and analgesic agent in a base as an active constituent and a basic amino acid as a dissolution assistant and a percutaneous absorption accelerator, and having improved dissolution and absorption properties.

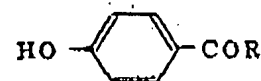
CONSTITUTION: An external plaster containing an acidic anti-inflammatory and analgesic agent, e.g. indomethacin or indoprofen, in a base as an active constituent in a base and a basic amino acid, e.g. lysine or arginine, as a dissolution assistant and percutaneous absorption accelerator. The acidic anti-inflammatory and analgesic agent is a relatively slightly soluble chemical, and must have a high percutaneous absorbability and good dissolution from the drug and a high affinity for the skin. The addition of the basic amino acid to the base satisfies the conditions and exhibits excellent anti-inflammatory and analgesic effects which are the final objects. The external plaster has very great advantages over the oral administration of the main chemical in the anti-inflammatory and analgesic effects and side effects.

(54) REMEDY FOR SKIN PIGMENTATION

- (11) 57-81410 (A) (43) 21.5.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 55-157739 (22) 11.11.1980
 (71) TOKITAKA MORI (72) TOKITAKA MORI
 (51) Int. Cl. A61K31/05, A61K7/00

PURPOSE: The titled remedy, containing a phenolic derivative as an active constituent, useful for the treatment of the skin chromatosis developed by the acquired cause, e.g. liver spots, and having improved effects with little irritant action on the skin.

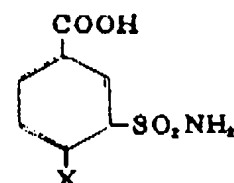
CONSTITUTION: A remedy for the skin chromatosis containing a phenolic derivative expressed by the formula [R is 1-5C alkyl (in which two or less hydrogen atoms of the alkyl group may be substituted by an amino, carboxyl group, etc.)], e.g. hydroxypropuophenone, as an active constituent. The cause and developmental mechanism of the skin chromatosis due to the acquired cause, e.g. liver spots, are generally considered as the irritation due to the abnormality of hormonal balance in the body and light irradiation, e.g. sunlight, resulting in the formation and deposition of the melanin pigment. Therefore, the phenolic derivative expressed by the formula in the form of an ointment, cream, lotion, etc. is applied to the affected part of the skin attacked by the chromatosis.

**(54) MEDICINAL COMPOSITION HAVING ANTIVIRAL ACTION**

- (11) 57-81411 (A) (43) 21.5.1982 (19) JP
 (21) Appl. No. 55-157971 (22) 10.11.1980
 (71) MOCHIDA SEIYAKU K.K. (72) SUGURU MOCHIDA(3)
 (51) Int. Cl. A61K31/18

PURPOSE: An antiviral agent, containing a 3-aminosulfonyl-4-halogenobenzoic acid or a salt thereof as an active constituent, and having very high safety.

CONSTITUTION: An antiviral agent containing a compound of the formula (X is halogen) or a salt thereof. The compound of the formula is very useful for treating the inflammation of the upper air passage, pneumonia, bronchitis, etc. For example, the remedy is used in the form of an oral, rectal administering agent or injection. The daily dose thereof is usually about 10~5,000mg. The compound of the formula is obtained by chlorosulfonating a 4-halogenobenzoic acid with chlorosulfonic acid, and reacting the reaction product with ammonia.



⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—81409

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号
7057-4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)5月21日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 外用貼附剤

⑯ 特 願 昭55—157035
 ⑰ 出 願 昭55(1980)11月10日
 ⑱ 発 明 者 奥平次男
 東京都足立区梅島二丁目13番20号
 ⑲ 発 明 者 鈴木政敏
 東京都北区王子三丁目5番18号
 ⑳ 発 明 者 丸山孝一
 町田市鶴川5—6—2—6—50

3
 ㉑ 発 明 者 金塚聰之
 川崎市高津区菅生2768
 ㉒ 出 願 人 東光薬品工業株式会社
 東京都足立区新田三丁目8番19号
 ㉓ 出 願 人 グレラン製薬株式会社
 東京都世田谷区野沢3丁目3番9号
 ㉔ 代 理 人 弁理士 草間攻

明 細 書

1. 発明の名称

外用貼附剤

2. 特許請求の範囲

- (1) 薬剤中に酸性消炎鎮痛薬を有効成分として含有させ、さらに溶出補助剤および経皮吸収促進剤として塩基性アミノ酸を加えてなることを特徴とする外用貼附剤。
- (2) 酸性消炎鎮痛薬がインドメタシン、インドプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メチアジン酸、ジクロフェナック、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ケトフェニルブタゾンからなる群より選択される少なくとも一種である特許請求の範囲第1項に記載の外用貼附剤。
- (3) 塩基性アミノ酸がリジン、アルギニン、オ

ルチニン、ヒスタジンからなる群より選択される少なくとも一種である特許請求の範囲第1項に記載の外用貼附剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は外用貼附剤に係り、詳しくは、薬剤中に酸性消炎鎮痛薬を有効成分として含有させ、さらに溶出補助剤および経皮吸収促進剤として塩基性アミノ酸を加えてなることを特徴とする外用貼附剤に関するものである。

最近、薬物の溶解性はその薬物の適用範囲の拡大、最適薬効量の決定、薬物利用効率(バイオアベイラビリティ)等に支配的な影響を与えるものとして関心を集め、溶解性の向上について多くの研究が行なわれている。

例えば、難溶性薬物とポリビニルピロリドンとの共沈物、 β -サイクロデキストリンとの包接化、あるいはポリエチレングリコールや低級アルコールと水の混合溶媒を使用したり、界面活性剤によるエマルジョン化、また種々の可溶性

塩に誘導したりする方法がある。

酸性消炎剤の一種であるインドメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェニルブタゾン等は優れた消炎、鎮痛剤として知られた薬物であり、広く実用に供されているものである。しかしながら、これら酸性消炎鎮痛薬は比較的難溶性の薬物であり、例えばインドメタシンを外用剤として用いる場合は、(1)経皮吸収性の高いこと、そのためには、(2)薬剤から薬物の溶出性が良く、(3)皮膚親和性が高いことが望ましく、基剤中に均一に溶解させた形で存在することが好ましい。そのためインドメタシンを含有させた外用軟膏剤が知られているが、この場合であってもプロピレングリコール、エタノールを用い溶解させたのち、軟膏基剤中に存在させる手段を採用している。このように、各種薬物についての溶解性増大化の検討はなされているものの、その一手段として可溶性塩類に導く場合は薬物の化学的、物理的性質を考慮した上でなされなければならない。例えば、インドメタシンは

アルカリ性条件下では分解をきたすため、アルカリ金属塩とすることは避ける必要がある。

かかる実情下において、本発明者らは酸性消炎鎮痛薬を有効成分とする外用貼附剤に関し種々検討した結果、バップ剤等の基剤中に塩基性アミノ酸を添加させることによって、含有された主要の酸性消炎鎮痛薬の溶解補助作用、基剤からの溶出促進作用を有し、さらに経皮吸収の促進作用により最終目的である消炎、鎮痛効果が極めて優れていることを見出した。

酸性消炎鎮痛薬は、一般に経口投与され消化管吸収により薬効を奏すが、その一方で消化管障害を起す副作用がある。本発明による外用貼附剤は、炎症や疼痛の発生する部位の近くに外用塗布させることにより、炎症や疼痛を治療せしめるもので、その効果は主要を経口投与した場合や、既知の軟膏を用いた場合より浸布効果が相加され、優れた効果を有することが判明した(第1表～第4表および第1図～第2図)。さらに、経口投与された場合の副作用は、消炎

鎮痛薬が吸収された後、二次的に発生する機序が知られているが、本発明による外用貼附剤は全身または血中濃度が低く、炎症部位にのみ長時間保持せしめるもので、副作用の恐れはほとんどない利点がある。

以上のように、本発明は基剤中に酸性消炎鎮痛薬を主要として含有させ、さらに溶解補助、溶出促進および経皮吸収促進剤として塩基性アミノ酸を加えてなる外用貼附剤に関するものである。

ここで酸性消炎鎮痛薬とは、少量で効果を有するインドメタシンに代表される有機酸性物質に属するフェニル酢酸系、フェニルプロピオン酸系として知られるインドメタシン、インドプロフェン、メフェナム酸、フルメナム酸、メチアジン酸、ジクロフェナック、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン等の化学構造上カルボン酸基(—COOH基)を共通に有する薬剤、あるいは通常酸性物質として分類される

フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ケトフェニルブタゾン等の薬剤であり、その物理的、化学的性状はインドメタシン、フェニルブタゾンに代表される。

また、塩基性アミノ酸はリジン、アルギニン、ヒスチジン、オルチニン等の通常塩基性アミノ酸として知られるものであり、光学活性はL体、D体およびDL体を問わない。

外用貼附剤に対する主要の酸性消炎鎮痛薬の含量は、適応目的により異なるが、0.01～1重量%の含有が望ましく、塩基性アミノ酸の含有量は、酸性消炎鎮痛薬と基剤とが均一に混和し、溶出性、吸収性を増大させるに十分なものであれば良く、酸性消炎鎮痛薬と塩基性アミノ酸との結合物を作る必要はない。従って、好ましくは基剤に対し0.005～1重量%程度で十分その効果を認め得る。

以下に本発明の外用貼附剤の製法を、インドメタシンを代表例として記すが、インドメタシン以外の他の酸性消炎鎮痛薬の場合はインドメ

タシンと同様の効果を示す薬用量を用いる点が異なるのみである。

実施例 1 水性パップ剤

グリセリン 20 部、酸化チタン 4 部、10% ポリビニルアルコール水溶液 20 部さらに防腐剤 0.01 部および L-アルギニン 0.15 部を加え均一に攪拌、混和し、40~50℃に保ちつつインドメタシン 0.3 部を水 15 部に懸濁した液を加え均一溶液を得る。これにセラチン 10 部を水 15 部に溶解したものを加え混合する。得られた混合物中に 10% ジアルデヒド澱粉溶液 4 部を加えると次第にゲル化し始め、ペースト状の物を不織布の上に塗布し、フィルムでカバーし水性パップ剤を得る。

実施例 2 水性パップ剤

実施例 1 に準じ、酸性消炎鎮痛薬としてインドメタシンの代りにフルビプロフェン（またはインドプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸

メチアジン酸、ジクロフェナック、イブプロフェン、イブフェナック、アルクロフェナック、ナプロキセンの群のいずれか一種）を 0.3 部用い、同様の操作を行ない水性パップ剤を得る。

実施例 3 水性パップ剤

実施例 1 に準じ、酸性消炎鎮痛薬としてフェニルブタゾン（またはオキシフェンブタゾンあるいはケトフェニルブタゾン）0.6 部を用い、同様の操作を行ない水性パップ剤を得る。

実施例 4 水性パップ剤

実施例 1 に準じ、L-アルギニンの代わりにリジン 0.15 部を用い、同様の操作を行ないインドメタシン含有パップ剤を得る。

上述の各製造方法により得られる外用貼附剤の利点は、

- (1) 湿布効果と相加して消炎、鎮痛効果が極めて高いこと。

- (2) 主薬である酸性消炎鎮痛薬、例えばインドメタシン等の溶出性が良く、そのため経皮吸収率が高く、従来用いられていた低級アルコール、ポリエチレングリコールなど^(による)接触性アレルギー皮膚炎を起こすおそれがないこと。
- (3) 溶解補助剤として用いられるアルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸は極めて安全性が高いこと。

などが挙げられる。

次に本発明の外用貼附剤の効果の詳細を記す。なお、対照貼附剤として塩基性アミノ酸を含有しない参考例 1 により製造した水性パップ剤を用いた。

参考例 1 水性パップ剤（塩基性アミノ酸添加なし）

グリセリン 20 部、酸化チタン 4 部、10% ポリビニルアルコール水溶液 20 部および防腐剤 0.01 部を加え均一に攪拌、混和し、40~50℃に保ちつつインドメタシン 0.3 部を水 15 部に

懸濁した液を加え均一溶液を得る。これにセラチン 10 部を水 15 部に溶解したものを加え混合する。得られた混合物中に 10% ジアルデヒド澱粉溶液 4 部を加えると次第にゲル化し始め、ペースト状の物を不織布の上に塗布し、フィルムでカバーし水性パップ剤を得る。（以下、分散法と記す場合もある。）

1. 溶出試験

実施例 1 で得られた水性パップ剤を用い、インドメタシンの水中への溶出を測定した。

まず、純水 37℃ 100 ml 中に実施例 1 の水性パップ剤 4 × 4 × 0.2 cm の大きさに切り取ったものを沈め、経時的にサンプリングし、UV 計で溶出量を測定した。（測定波長 ³²⁰ nm）

対照として参考例 1 の水性パップ剤を用い、同様の測定を行なった。結果は表 1 のとおりである。

表 1

| バップ剤 | 時間 | 30分 | 60分 | 120分 |
|-------|----|-------|-------|-------|
| 実施例 1 | | 74.9% | 87.0% | 99.6% |
| 参考例 1 | | 31.2% | 36.1% | 41.7% |

表 1 の結果より明らかな如く、アルギニンを加えたバップ剤の方がインドメタシンの溶出性が明らかに優れていることが判明した。

なお、他の酸性消炎鎮痛薬を有効成分として含有させ、塩基性アミノ酸を添加した外用貼附剤も同様に分散法に比し、水中への有効成分の溶出性が高いことが判明した。

2. 経皮吸収実験

(1) 凍結乾燥ブタ皮経皮吸収実験

東京田辺製薬調製したブタ皮を用い、あらかじめ生理食塩水中に 30 分間ほど浸し、それを人間の腕の上にのせ、さらにその上に実施例 1 の水性バップ剤をのせ、上から密封性の粘着フィルムで固定し、6 時間貼用した後、ブタ皮中の

血し、遠心分離により血清を分離し、測定試料とした。

ロ：インドメタシンの定量法

血清 1.0 ml を採取し、 pH 5.0 のクエン酸緩衝液 1.0 ml を加え、次いでジクロロエタン 5.0 ml を加え 15 分間振盪した。ジクロロエタン 4.0 ml を採取し、減圧下留去した後、残留物にローブビルアイオダイドを使用してローブビルエステル体としガスクロマトグラフィーで定量した。

ガスクロマトグラフィーの条件は以下の通りである。

カラム：3% SE54 Chromosorb W (80 ~ 100 メッシュ)

長さ：2 m

温度：250℃

流速：60 ml/min、窒素ガス

なお、対照として参考例 1 の水性バップ剤を用い、同様の測定を行なった。

結果は第 1 図に示した。第 1 図より明らか

インドメタシンをリン酸緩衝液-メタノール

(1:1) 混合液で抽出し、UV 計で吸収量を測定し、吸収率に換算した。(測定波長 320 nm)

なお、対照として参考例 1 の水性バップ剤を用いた。結果は表 2 のとおりである。

表 2

| バップ剤 | 吸収率 |
|-------|-------|
| 実施例 1 | 7.15% |
| 参考例 1 | 1.32% |

(2) ラットにおける経皮吸収実験

イ：方法

SD 雄性ラット (体重 210 ~ 260 g) を一群 3 匹として用い、ラット背部被毛を電気バリカンおよび電気カミソリで剪毛し、実施例 1 の水性バップ剤を 5 × 7 cm に切りラット背部に伸縮性包帯で巻きつけるようにして貼り、サージカルテープで固定した。貼付後 1、2、4、6 および 8 時間後に頸静脈から採

血し、インドメタシンの血清中濃度はアルギニンを添加した水性バップ剤の方が高いことが理解される。なお、実施例 1 のバップ剤は参考例のバップ剤と比較し、各時間とも高い濃度を維持し、最高値では約 3 倍であった。

3. 鎮痛効果 (ランデル-セリット法)

5 週令の雄性 Sic-SD 系ラット (体重 110 ~ 130 g) を一群 10 匹として用いた。

ラットの右後肢足趾に 1% γ -カラゲニン 0.1 ml を皮下注射し、その直後に実施例 1 の水性バップ剤 (3 × 3 cm) を貼付した。バップ剤は 1 時間毎に貼り替え、カラゲニン皮下注射 3 時間後に除去し、その 30 分後に圧刺激反応値を測定した。貼付前の閾値から変動率を求め、対照群に対する抑制率を計算した。

なお、コントロールはバップ剤を貼付しない群とし、参考のために参考例 1 の水性バップ剤および実施例 1 においてインドメタシンおよび

アルギニンを除いた薬剤のみのバップ剤を同様用い測定した。また、比較のためインドメタシンの経口投与における結果も記した。これらの鎮痛効果の結果は第3表のとおりである。

第3表

| バップ剤 | 閾値変動率 | 抑制率 |
|----------------------|--------|-------|
| コントロール | -33.1% | — |
| 薬剤のみ | -7.5% | 77.3% |
| 参考例1 | -1.0% | 97.0% |
| 実施例1 | -1.4% | 95.8% |
| 経口コントロール | -33.3% | — |
| 経口インドメタシン 10mg/kg | -1.2% | 96.4% |

第3表の結果から、実施例1の水溶性バップ剤の鎮痛効果は、ラットにおいてインドメタシン10mg/kgの経口投与と同程度のものであることが判明した。

4. 消炎効果(カラゲニン浮腫抑制作用)

Van Arman, C. G. et al. [The Journal of

Pharmacology and Experimental Therapeutics, 150巻, 328頁(1965年)]の方法に準じた。

SD系雄性ラット(体重140~200g)を一群5~8匹として用いた。ラット右後足趾皮下に1%ノカラゲニン0.1mlを皮下注射後、直ちに実施例1の水溶性バップ剤(3×3cm)を伸縮性包帯およびサージカルテープにて貼附固定した。3時間貼附後、バップ剤を除去し、3、4および5時間後の足容積を測定した。

なお、コントロールはバップ剤を貼附しない群とし、対照として参考例1の水溶性バップ剤および薬剤のみのバップ剤も消炎効果の参考のため同様の実験を行なった。また、比較のためインドメタシンの経口投与における結果も記した。経口投与群については、0.3%CMC溶液にて0.1%インドメタシン懸濁液を調製し、1%ノカラゲニン足趾皮下注射前1時間に経口投与し、3および4時間目の足容積を測定した。なお、実験前の足容積もあらかじめ測定した。

浮腫率および浮腫抑制率は、下式による。

$$\text{浮腫率} = \frac{\text{起炎薬注入後の足容積} - \text{実験前足容積}}{\text{実験前足容積}} \times 100$$

$$\text{浮腫抑制率} = \frac{\text{コントロール群浮腫率} - \text{薬剤処置群浮腫率}}{\text{コントロール群浮腫率}} \times 100$$

結果を第4表および第2図に示した。

第4表

| バップ剤 | 腫強度(%) (抑制率:%) | | |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | 3時間 | 4時間 | 5時間 |
| コントロール | 64.1±2.5 | 73.8±2.5 | 72.8±3.9 |
| 薬剤のみの バップ剤 | 29.0±2.6 ^{**} (54.8) | 64.8±4.5 ^{**} (12.2) | 70.7±4.6 ^{**} (2.9) |
| 参考例1 | 35.8±1.7 ^{**} (51.8) | 58.6±3.6 ^{**} (20.6) | 65.7±5.5 ^{**} (9.8) |
| 実施例1 | 22.3±2.7 ^{**} (65.1) | 58.0±2.3 ^{**} (21.4) | 58.4±1.6 ^{**} (19.9*) |
| コントロール (経口) | 52.0±2.1 | 49.7±2.4 | |
| インドメタシン 10mg/kg(経口) | 36.5±2.1 ^{**} (30.0) | 33.2±1.7 ^{**} (33.3) | |

• 薬剤のみのバップ剤からの有意差(P<0.05)

•• コントロールからの有意差(P<0.01)

第4表の結果より明らか如く、基剤のみあるいは分散法によるパップ剤にも消炎効果は認められるものの、実施例1のアルギニンを添加した水性パップ剤にはより以上の消炎効果が認められる。その腫張率を図式化したものが第2図であり、コントロールに比し顕著な効果が出ている。

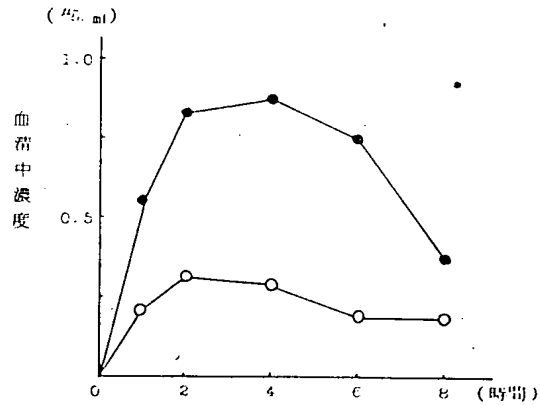
なお、他の酸性消炎鎮痛薬を有効成分として含有させ、塩基性アミノ酸を添加した外用貼附剤にも同様の傾向が認められた。

以上記載のように、本発明の外用貼附剤には極めて優れた消炎効果が認められ、実用性の高い医薬品である。

4. 図面の簡単な説明

第1図はラット経皮吸収におけるインドメタシンの血清中濃度推移を、第2図はカラゲニン浮腫抑制作用を図式化したものである。

第1図



—○— : 参考例1のパップ剤

—●— : 実施例1のパップ剤

